

AUS DER UNIVERSITÄTS-MEDIZINISCHEN-POLIKLINIK
MAINZ

Direktor : Prof. Dr. med. R. Duesberg

Über die Todesursache des Menschen beim anaphylaktischen Schock

Inaugural . Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg - Universität
zu Mainz

vorgelegt von Edgar N. Kerbage
Baalbeck - Libanon
1963

**ÜBER DIE TODESURSACHE
DES MENSCHEN
BEIM
ANAPHYLAKTISCHEN SCHOCK**

ÜBER DIE TODESURSACHE BEIM ANAPHYLAKTISCHEN SCHOCK

von
Edgar N. Kerbage



Imprimerie P. Campiche & Cie
Oron-la-Ville
1964

Dekan : *Professor Dr. Dr. K. Wagner*

Referent : *Priv. Doz. Dr. med. E. F. Gersmeyer*

Korreferent : *Professor Dr. med. R. Duesberg*

INHALTSVERZEICHNIS

A. *Einleitung*

I. Zur Definition des Begriffs Allergie . . .	7
II. Fragestellung	8

B. *Hauptteil*

I. Der anaphylaktische Schock	9
a) Entstehung	9
b) Klinische Symptome	13
c) Pathologisch-anatomische Veränderungen	19
II. Die Todesursache beim anaphylaktischen Schock	20
1. Tierversuche	20
a) Hund	21
b) Kaninchen	21
c) Meerschweinchen	22
2. Ursache des Todes beim Menschen . .	22
III. Therapie	34

C. <i>Zusammenfassung</i>	38
-------------------------------------	----

D. <i>Literatur</i>	39
-------------------------------	----



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554405_0078

A. EINLEITUNG

I. Zur Definition des Begriffs Allergie

Der Begriff Allergie wurde 1906 von Pirquet⁴⁵ geprägt. Er verwendete ihn für eine Reihe von Krankheitserscheinungen, die bisher als völlig voneinander unabhängig angesehen wurden.

Seit Jahrhunderten wußte man von ungewöhnlichen Symptomen, die keinem der damals bekannten Krankheitsbilder zugeordnet werden konnten. Diese Symptome traten bei einigen Menschen als Folge von Ereignissen auf, die im allgemeinen keine anormale Wirkung hervorriefen. Man bezeichnete diese Erscheinungen als Idiosynkrasien. Nach dem heutigen Stand der Wissenschaft definiert man eine Idiosynkrasie als eine angeborene, in der Körperanlage vorgeprägte, sozusagen ab ovo vorhandene Sensibilisierung bei manchen Menschen, die bei der erstmaligen Berührung mit dem betreffenden Antigen zu Sofort- oder Spätreaktionen führt. Solche Idiosynkrasien sind z.B. das Heu- und das Nesselfieber. Beide zeigen sich nur bei gewissen Menschen nach dem Genuß einiger Speisen oder durch den Kontakt mit bestimmten Pflanzen.

Ebenso ist die Serumkrankheit seit langem bekannt, die durch angeborene oder erworbene Überempfindlichkeit gegen artfremdes Eiweiß (Serum) entsteht. Klinisch unterscheidet man zwischen dem sofort einsetzenden Serumschock mit Atemnot, Kreislaufschwäche, Blässe, Zyanose, fadenförmigem Puls, kaltem Schweiß und Ödem- bildung und der späteinsetzenden, protahierten, chronisch verlaufenden Serumkrankheit mit gelegentlichen Prodromalerscheinungen an der Injektionsstelle wie Rötung, Jucken und Schwellung der örtlichen Lymphdrüsen. Weitere Symptome sind stark juckendes, lokal oder allgemeines Exanthem, Fieber, Lymphdrüsen- schwellung, Gelenkschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Durchfall.

Anfang dieses Jahrhunderts machte Richet⁴⁵ bei einem Experiment eine wichtige Entdeckung : Er injizierte einer Reihe von Versuchshunden giftige tierische und pflanzliche Gewebsextrakte. Da er keine Reaktion feststellen konnte, wiederholte Richet den Versuch bei denselben Tieren und stellte nun schwere Krankheitserscheinungen fest. Er nannte diese Symptome Anaphylaxie (Wehrlosigkeit).

Später führte Smith⁴⁵ das Experiment mit Injektionen von artfremdem Eiweiß durch, das damals als ungiftig galt und kam zu dem gleichen Ergebnis. Aus diesen und ähnlichen weiteren Versuchsreihen folgerte man, dass mit artfremdem Eiweiß vorbehandelte Tiere nach sog. Sensibilisierung bei einer zweiten Injektion, die frühestens innerhalb von acht bis zehn Tagen erfolgen darf, starke Sofortreaktionen zeigten. Diese akute Reaktion bezeichnete man als « anaphylaktischen Schock ».

Nach der Entwicklung der Theorie der Antigene und Antikörper werden neuerdings solche Krankheiten auf das Zusammentreffen von Antigenen mit Antikörpern zurückgeführt.

Allergie wird nach Hansen²² so definiert : Das auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion beruhende Geschehen, das auch bei apathogenem Antigen zu klinischen Erscheinungen führt.

II. Fragestellung

Die allergischen Krankheiten und der anaphylaktische Schock spielen in der Medizin unseres Jahrhunderts infolge steigender Mortalität eine so bedeutende Rolle, daß es wichtig geworden ist, sich über diese Krankheiten genauere Kenntnisse anzueignen, insbesondere über die Entstehung, die klinischen Symptome sowie über die Todesursache.

Da der anaphylaktische Schock in den meisten Fällen nicht tödlich verläuft, sind bis heute die Kenntnisse über die Todesursache gering. Es besteht wenig Klarheit darüber, ob ein bestimmtes Organ den Tod herbeiführt oder ob Veränderungen bei mehreren Organen zum Tode führen.

In dieser Arbeit sollen daher die klinischen Symptome, die pathologisch-anatomischen Veränderungen sowie die Todesursache des anaphylaktischen Schocks unter Verwendung der in den Jahren 1953 bis 1963 zu diesem Thema erschienenen wissenschaftlichen Publikationen und unter besonderer Berücksichtigung des cardio-vasculären Systems näher beleuchtet werden.

B. HAUPTTEIL

I. Der anaphylaktische Schock

a) Entstehung

Der anaphylaktische Schock ist die Folge einer Antigen-Antikörper-Reaktion, die bei akutem Verlauf zu drastischen Reaktionen und sogar zum Tode führen kann.

Durch das Zusammentreffen von Antigen mit Antikörper oder durch die proteolytische Spaltung infolge dieser Antigen-Antikörper-Reaktion wird Histamin bzw. werden histaminähnliche Substanzen wie z.B. Aminosäuren, Polysaccharide, Polypeptide (Plasmakinine), Serotonin u.a. frei. Zu den Plasmakininen gehört das Bradykinin. Es ist ein Nonapeptid¹⁴, das aus einer inaktiven Vorstufe, dem Bradykininogen aus der Pseudoglobulinfraktion freigesetzt wird, wenn z.B. Schlangengifte oder Trypsin darauf einwirken. Weitergabe von Trypsin, Schlangengiften oder frischem Plasma jedoch inaktivierte das gebildete Bradykinin rasch. Beraldo⁴⁶ konnte beim Endotoxin- und anaphylaktischen Schock im Blut von Hunden Kinine nachweisen. Nach Diniz⁴⁶ war der Kinogengehalt des Blutes bei den oben genannten Schockformen auf niedrigere Werte abgesunken. Die Ursache der Kininfreisetzung bei diesen Schockformen scheint Plasmakallikrein zu sein⁴⁶. Die Histaminfreisetzung ist möglicherweise der Kallikrein-Aktivierung vorgeschaltet. Das Bradykinin bewirkt Steigerung der Kapillarpermeabilität, lokale Gewebsreaktionen, Bronchokonstriktion und Zunahme der Darmmotilität¹⁴. Ferner übt das Bradykinin eine Wirkung auf die glatte Muskulatur aus und verursacht eine Vasodilatation. Nach Gersmeyer¹⁴ wird der Kreislauf durch Bradykinin stark betroffen. Es entsteht eine starke Blutdrucksenkung, eine Steigerung der Pulsfrequenz sowie eine Steigerung des Herzschlagvolumens und des Minutenvolumens.

Nach Fox u. Mitarb.¹⁴ ist das Bradykinin etwa zehnmal wirksamer als Histamin, etwa 250 mal wirksamer als Acetylcholin und nach Gersmeyer 500 bis 800 mal wirksamer als Adenosintriphosphorsäure.

Gleichfalls wie das Bradykinin hat das Serotonin oder 5-Hydroxytryptamin eine bedeutende Rolle bei allergischen Erkrankungen und beim anaphylaktischen Schock^{28, 29}. Es entsteht u.a. aus den Thrombozyten und bewirkt Blutdruckabfall, Gefäßpermeabilitätsstörungen, Ödembildung, allergische Entzündung bei lokaler Applikation. Ferner bewirkt das Serotonin eine Kontraktion der glatten Muskeln, vor allem eine Vasokonstriktion der Bronchialgefäße (Bronchialarterien).

Das beim anaphylaktischen Schock freiwerdende Histamin wird teilweise dem in den Mastzellen gespeicherten Depot entnommen und teilweise neu produziert. Das bedeutet, daß beim anaphylaktischen Schock der Histaminspiegel im Blut bedeutend erhöht wird⁴⁴. Nach Thane⁴⁴ findet man bei normalen Menschen (Nichtallergiker) ungefähr 5 gamma/lit. Histamin im Blut. Diese Menge wird beim anaphylaktischen Schock um das vier- bis sechsfache gesteigert. Gleichzeitig mit der Histaminausschüttung im Blut wird ein Ferment Histaminase produziert, das nach Thane⁴⁴ die Wirkung des Histamins zerstört. Dennoch hält der Schock in vielen Fällen an, vielleicht deshalb, weil histaminähnliche Substanzen sowie Menkins-Substanzen (Nekrosin, Pyrexin) im Schock die Rolle des Histamins übernehmen oder, weil die Histaminase nicht zur vollen Wirkung gelangt. Das Histamin bewirkt eine starke Erweiterung der Arteriolen und Kapillaren im Körper²². Durch erhöhte Histamindosen wird zusätzlich die Kapillarwand geschädigt; es treten Verquellungen auf, verbunden mit der Ablösung von Endothel. Plasma tritt aus, später auch Blutkörperchen: es entsteht eine Störung des Stoffaustauschs zwischen Blut und Parenchymzellen²². Durch Plasmaverlust, verbunden mit einer starken Gefäßerweiterung entsteht plötzlich ein sehr starker Blutdruckabfall, der dann - falls der Tod nicht sofort eintritt - durch die reflektorische Erregung des sympathico-adrenalen Systems wieder ansteigt²².

Experimente von Mojovic³⁷ an Meerschweinchen haben weiter ergeben, daß das Histamin an der Medulla der Nebenniere zu einer beträchtlichen Adrenalinausschüttung führt. Neben der Primärwirkung auf die Gefäße ruft das Adrenalin beim Meerschweinchen Leberstörungen (Zellschädigung) hervor und bewirkt eine Hyperkaliämie³⁷ (Kalium wird extrazellulär und tritt ins Blut ein). Harkins³⁷ sieht die Ursachen für eine beim anaphylaktischen Schock auftretende Hyperkaliämie in der Reihenfolge: Flüssigkeitsverlust,

Verminderung des Blutvolumens, Hypoxämie, Gefäß- und Zellschädigung - die Konsequenz, daß intrazelluläres Kalium extrazellulär wird -. Außerdem entsteht beim anaphylaktischen Schock eine Hyponatriämie, wobei aus extrazellulärem Natrium intrazelluläres wird³⁷.

Aus dem vorigen Abschnitt war ersichtlich, daß die Histaminfreisetzung beim anaphylaktischen Schock keinesfalls allein für die Entstehung der Symptomatik des genannten Schocks verantwortlich ist. Vielmehr spielen auch andere Vermittler wie Bradykinin, Serotonin und möglicherweise andere, noch unbekannte Substanzen oder Vorgänge eine wichtige Rolle, weil durch eine intravasale Histamininfusion allein der anaphylaktische Schock nicht ausgelöst werden kann.

Die Symptome des anaphylaktischen Schocks sind beim Menschen sehr vielfältig und daher schwer zu erkennen. Die Abweichungen von den klassischen Formen des Schocks beruhen auf den verschiedenen Expositions- und Invasionsbedingungen der Allergene²². Hansen²² unterteilt die Antigene in :

1. Inhalationsantigene :

z.B. Pollen aus Pflanzen, Schimmelpilze durch die Sporenbildung, Hausstaub, Mehl, Puder, Tierhaare, Chemikalien.

2. Perorale Antigene :

z.B. Milch, Eier, Fisch, Fleisch, Weizen, Mais, Gewürze u.a.

3. Perkutan-, Kontaktantigene :

z.B. Pelze, Tierhaare, Leder, Seide, Wolle, Blumen, Kupfer, Formalin.

4. Injektionsantigene :

z.B. Medikamente wie Chinin, Penicillin, Sulfonamide, Antihistaminika, Barbiturate, Heparin u.a.

5. Invasions- bzw. Depotantigene :

z.B. Antigene aus Leber und Lunge.

6. Endogene Antigene :

z.B. Solche, die durch Bakterien und Stoffwechselprodukte entstehen.

Bei empfänglichen Menschen (Allergikern) führt die erstmalige Berührung mit diesen Antigenen zu einer Sensibilisierung. Der nächstfolgende Kontakt mit denselben Antigenen, der erst nach einer bestimmten Frist (8 bis 10 Tagen nach dem Primärkontakt) erfolgen

darf, führt zu einer Sofortreaktion. Die Tatsache, daß nur ein bestimmter Personenkreis auf gewisse Antigene allergisch reagiert, obwohl alle Menschen in gleicher Weise zumindest vielen Allergenen gegenüber exponiert sind, beruht auf einer angeborenen oder erworbenen Veranlagung. Der schockauslösende Kontakt mit Antigenen muß, wie bereits oben gesagt, innerhalb des Stadiums der Sensibilisierung erfolgen. Dieser empfängliche Zeitraum beginnt normalerweise mit dem 8. bis 10. Tag nach der erstmaligen Berührung mit dem Antigen. In vielen Fällen kann der Schock auch noch nach Wochen, nach Monaten, seltener noch nach Jahren ausgelöst werden. Der schockauslösende Kontakt muß nicht auf demselben Weg hergestellt werden wie bei der Sensibilisierung. Dies soll an folgendem Beispiel erläutert werden: Ein Schock tritt nach einer Penicillininjektion auf, obwohl dem Patienten Penicillin vorher nie injiziert wurde. Die Sensibilisierung entstand in diesem Fall auf anderem Weg, etwa durch Berührung von Tieren, die mit Antibiotika behandelt worden waren oder durch den Genuß von Nahrungsmitteln, die Penicillinzusätze enthielten (auch Zahnpasta sowie Kaugummi). In einzelnen Fällen ist der Kausalzusammenhang zwischen Entstehung des Schocks und Sensibilisierung überhaupt nicht oder nur anhand von Vermutungen festzustellen wie im folgenden Beispiel:

Fall : Nach Schopper, W.⁴³

Es handelt sich um einen 45-jährigen Mann, der aus seiner Vorgeschichte zur Allergiebereitschaft neigte. Wegen Verminderung seiner Leistungsfähigkeit erhielt er zum erstenmal eine Ampulle eines tierischen Hodenzellpräparats. Einige Stunden später traten Müdigkeit, Schüttelfrost, hohes Fieber auf, am nächsten Morgen Durchfall und Kreislaufkollaps trotz Behandlung mit 0,5 mg Suprarenin 1 : 1000 s.c. Bei Krankenhausaufnahme Bewußtlosigkeit, Unruhe, Fieber um 40° C, Anurie, Blutdrucksenkung auf 60/40 mm Hg, Dyspnoe und Zyanose. 33 St. nach der Injektion Eintritt des Todes. Da der Patient vorher keine Trockenzellinjektionen erhalten hatte, sind folgende Deutungen der Erkrankung möglich: Es kann sich um eine Spontananaphylaxie* gehandelt haben oder in Anbetracht der anamnestisch bekannten Neigung zu Überempfindlichkeitsreaktionen könnte auch eine Parallergie durch eine in Bezug auf die Trockenzellinjektionen unspezifische Sensibilisierung zugrunde gelegen haben⁴¹.

* = *Idiosynkrasie*

b) Klinische Symptome des anaphylaktischen Schocks :

Die klinischen Symptome beim anaphylaktischen Schock sind selten charakteristisch und geben oft Anlass zu Fehldiagnosen. Im allgemeinen sind diese Symptome denen beim Serumschock weitgehend ähnlich und bestehen aus : Brennen im Mund, Hitzegefühl auf der Zunge, im Rachen, auf Hand- und Fußflächen, Juckreiz, Fieber (meist nicht höher als 39 bis 40° C), das wahrscheinlich durch die durch Pyrexin (Menkins H-Substanz) entstehende Störung des Temperaturzentrums im Zwischenhirn entstanden ist. Weitere Symptome sind Hauterscheinungen wie Urticaria, petechiale Blutungen und Ödeme der Haut sowie der Schleimhäute, ferner Ödeme in den Lungen, im Gehirn und Glottisödeme, Schaum vor dem Mund, Beklemmungen und Todesangst. Selten ist das Bewußtsein erhalten, meistens Bewußtlosigkeit mit oder ohne Krämpfen. Abgang von Stuhl und Urin, gelegentlich krampfartige Schmerzen verschiedener Lokalisation. Das Herz zeigt eine Dilatation des rechten Ventrikels, die Herzaktion ist gestört und das E.K.G. zeigt Veränderungen wie PQ u. QRS- Verlängerung, Negativierung von ST u. T., AV-Block und ST-Senkung²². Ein bedrohlicher Kreislaufkollaps begleitet von einer graublassen Zyanose. Die Pulsfrequenz ist klein und frequent (in einigen Fällen nicht tastbar). Der Blutdruck sinkt auf extreme Werte ab. Die Lungensymptome sind : Atemnot, Schnappatem bis zur Apnoe. Perkutorisch hört man eine Dämpfung (Lungenödem), abwechselnd mit normalem Befund. Die Atmung rasselt hörbar (Trachealrasseln). Auskultatorisch sind keine Geräusche festzustellen, gelegentlich schwaches Vesiculäratmen, überschattet von nichtklingenden, fein- und grobblasigen Rasselgeräuschen. Die Atemfrequenz ist erhöht (über 18 Atemzüge in der Minute). Es tritt Hustenreiz auf.

Die Laboratoriumsuntersuchungen zeigen : Eine Verminderung der Sauerstoff-Sättigung des arteriellen Blutes von 95 % auf ungefähr 70 %²², die von Katsch²² infolge der parasymphatischen Erregungssteigerung als nervös bedingt gedeutet wurde, eine Hyperkaliämie (ca. 50 mg % oder 1,2 mÄq.), eine Hyponatriämie.

Das Blutbild zeigt eine Eosinophilie, manchmal eine Linksverschiebung. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist meist erhöht. Verschiedentlich zeigen sich abdominelle Erscheinungen wie Erbrechen und Durchfall.

Der Prozentsatz der Fälle mit tödlichem Ausgang ist hoch : S. M. Feinberg²² : Die Sofortreaktionen beim Penicillin-Schock

enden zu 20 bis 30 % tödlich. T. Guthe¹⁷ : Nach statistischen Erhebungen bis 1958 auf Penicillin-Reaktionen 0,1 bis 0,3/Mill. Injektionen enden tödlich. Der Blutdruckabfall sowie die Erhöhung der Herzfrequenz sollen an den folgenden Beispielen dargestellt werden:

Fall a) Nach Krause²⁵

Ein 20-jähriger Mann erlitt auf dem Wege zur Arbeit einen Verkehrsunfall. In der Anamnese hinsichtlich einer erhaltenen Seruminjektion gab er an, als Kind mehrere Injektionen von Pferdeserum bekommen zu haben. Vor drei Monaten habe er auch einen Unfall gehabt und bekam eine Spritze in den Arm. Reaktionen waren angeblich nicht aufgetreten. Jetzt erfolgte eine Injektion von 0,3 ml Fermo-Tetanus-Antitoxin intradermal als Testdosis. 15 Minuten später Auftreten eines generalisierten, papulösen Exanthems, geringe Zyanose der Lippen und leichte Unruhe. 20 Minuten nach der Injektion plötzlicher Schockzustand mit Blutdruckwerten von 60/50 mm Hg, verstärkte Gesichtszyanose und Zunahme der Unruhe.

Behandlung mit 10 ccm Calcium und 0,125 mg Strophantin-Cordalin i.v. Der Blutdruck stieg auf 100/50 mm Hg. Das Exanthem klang gring ab. 40 Minuten nach der Injektion erneutes Auftreten des Exanthems mit Pulsbeschleunigung auf 120/Min. Der Blutdruck blieb auf 100/50 mm Hg erniedrigt. Schwerste Atemnot, tiefe Zyanose des Gesichts, Anspannung der gesamten Atemhilfsmuskulatur, motorische Unruhe, Angstzustände und Benommenheit. Sofortige Behandlung mit : 25 mg solu-Decortin i.v., 10 ccm Calcium mit Euphyllin i.v., 0,5 mg Atropin i.v., Anlegen einer Infusion von 10 % igen Macrodex, Beatmung mit Sauerstoff durch Maske. 15 Minuten nach der zweiten Behandlung (55 Minuten nach der Injektion) hatte sich der Zustand des Patienten normalisiert.

Fall b) Nach Maganzini³¹

Eine 44-jährige Frau, die früher mehrfach mit Penicillin behandelt wurde, nahm um 17.10 Uhr eine Kapsel Penicillin-V (400 000 E). Zehn Minuten später trat Augenbrennen, Juckreiz, Atemnot, Benommenheit, Ödem im Gesicht, an Augenlidern, Lippen und Zunge auf. Die Pulsfrequenz betrug 120/Min. Der Blutdruck nicht meßbar.

Behandlung mit : 0,4 mg Epinephrin 1 : 1000 i.v., 100 mg Hydrocortison i.v., Sauerstoffmaske. Zwei bis drei Minuten später und nach erneuter Injektion von 0,5 mg Epinephrin i.v. Anstieg des Blutdrucks auf 120/70 mm Hg, die Pulsfrequenz war auf 70/Min. abgesunken.

Fall c) Nach Maganzini³¹

Eine 57-jährige Frau schluckte um 18,30 Uhr eine Tabl. Penicillin-G (200 000 E). Einige Minuten später Blässe, Atemnot, Schaum vor dem Mund, Komazustand, Zyanose, feucht-kalte Haut, Blutdruck nicht meßbar, Pulsfrequenz auf 140/Min.

Behandlung mit : 0,2 mg Epinephrin i.v., Sauerstoff-Maske, Norepinephrin-Infusion (0,1 gamma/kg/Min.). 15 Minuten später war der Blutdruck auf 90/0 mm Hg, nach 30 Minuten auf 120/70 mm Hg angestiegen. Urticaria am ganzen Körper. Erneute Behandlung mit 0,5 mg Epinephrin i.m., 50 mg Cortison i.m. Um 20.15 Uhr traten Diarrhoe und Erbrechen auf. Nach einer Stunde 0,5 mg Epinephrin i.m.

Hämatokrit	= 67	%
Hb	= 19,4 g	%
Leukozytenzahl	= 31 200	

1 %	Metamyelozyten
31 %	Stabkernige
44 %	Segment-Neutrophile
19 %	Lymphozyten
2 %	Monozyten
2 %	Eosinophile

Na+	= 140 mÄq/lit.
K+	= 3,5 mÄq/lit.

Um 1.00 Uhr :

Hämatokrit	= 54	%
Hb	= 17 g	%
Leukozytenzahl	= 64 500 mit Linksverschiebung	
Behandlung mit :	0,5 mg Epinephrin i.m., 50 mg Cortison i.m.	

Um 8.00 Uhr :

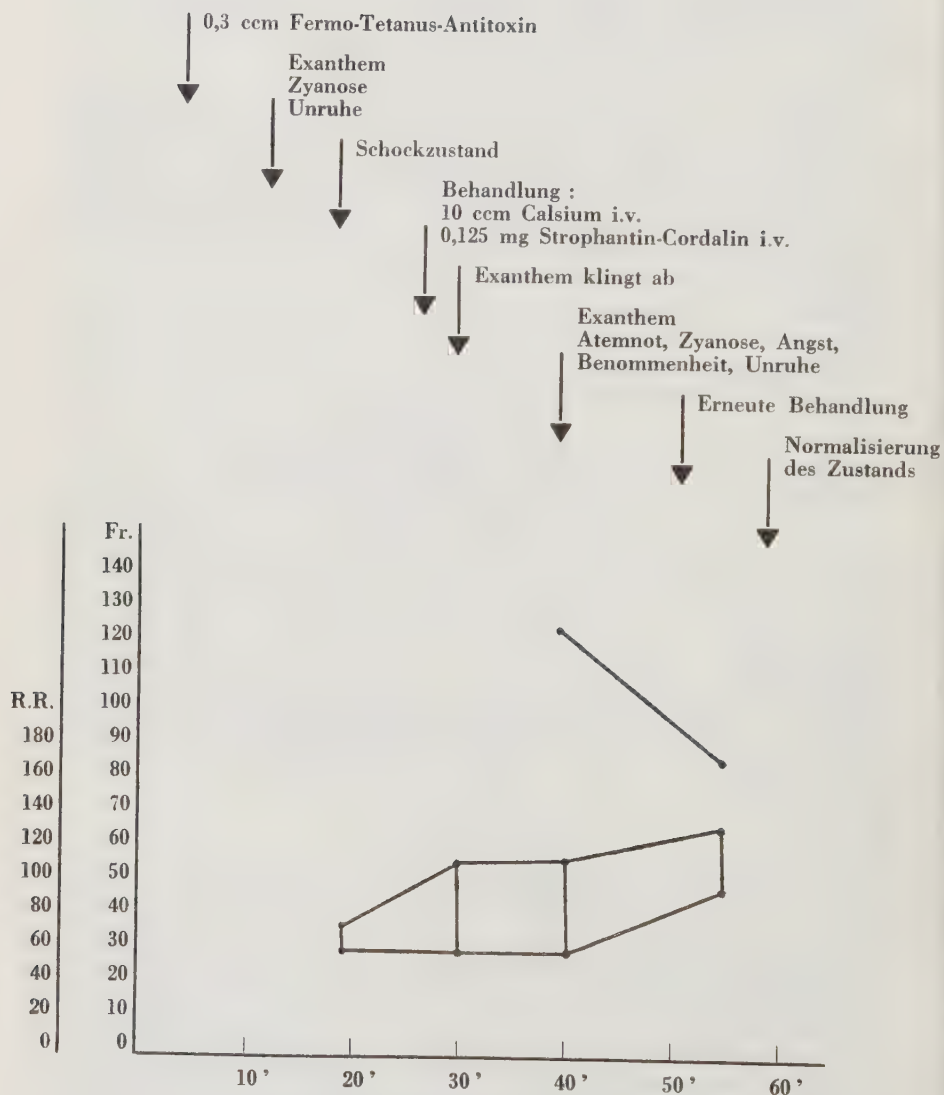
Hämatokrit	= 44	%
Hb	= 13,6 g	%
Leukozytenzahl	= 30 500	
R.R.	= 150/90 mm Hg	

Wiederholung der Behandlung mit 0,5 mg Epinephrin i.m. und 50 mg Cortison i.m. führte zur Normalisierung des Zustands.

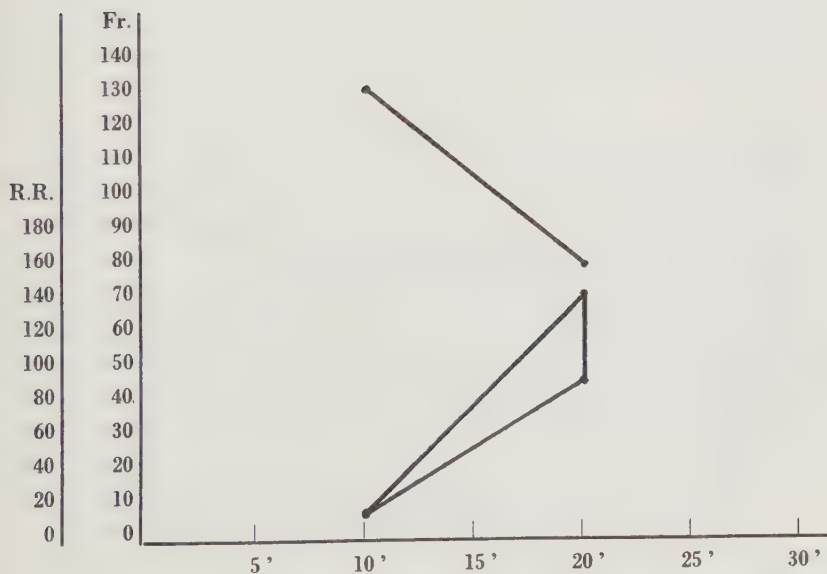
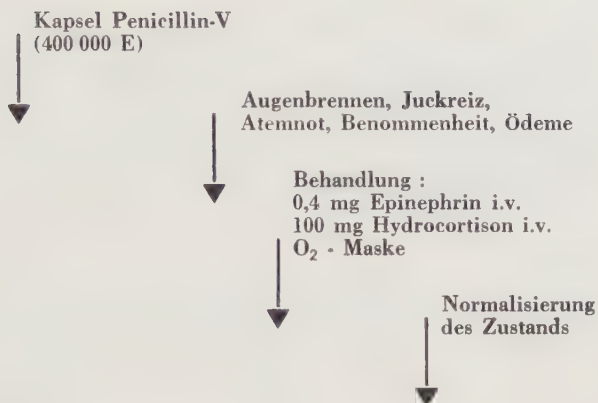
Allergen-Anamnese : Die Patientin wurde früher mit Penicillin-Injektionen behandelt. Die letzte Gabe von Penicillin erfolgte in Form von Tabletten zu 200 000 E, 22 Tage vor der Erkrankung.

Die nachfolgenden Tabellen veranschaulichen die Werte des Blutdrucks und die Pulsfrequenz der oben genannten drei Fälle :

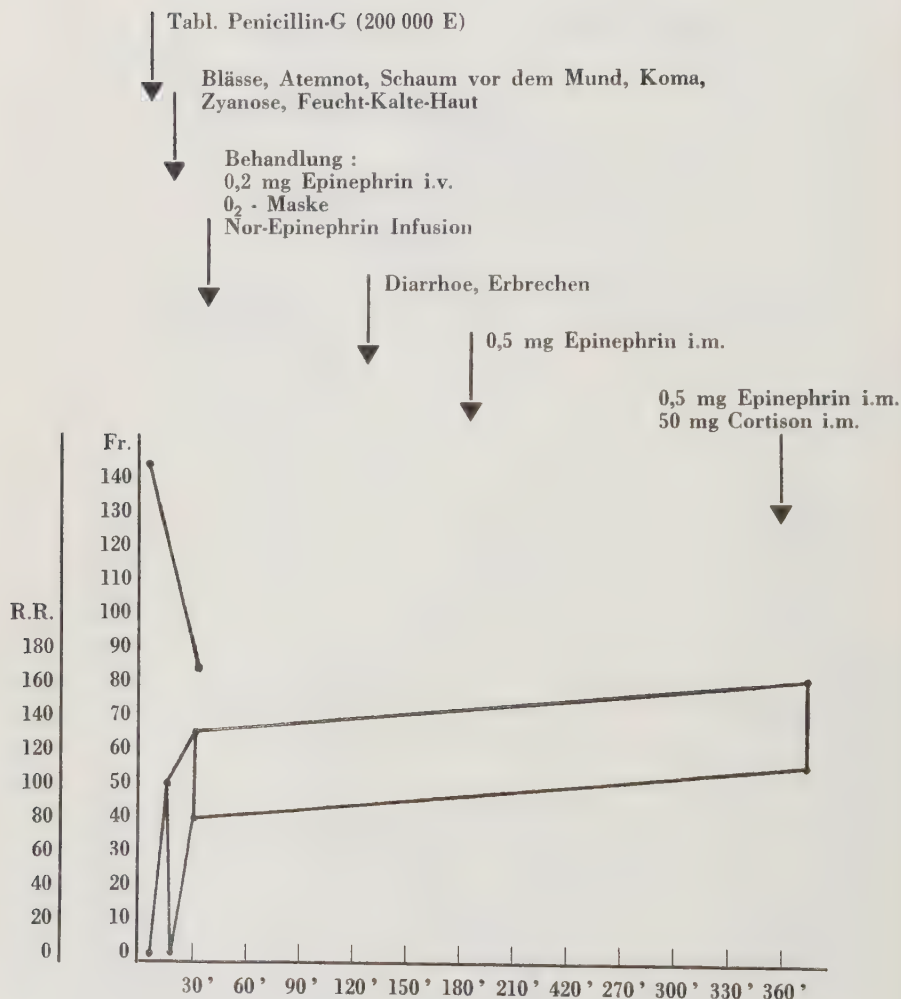
Fall a)



Fall b)



Fall c)



c) Pathologisch-anatomische Veränderungen

Haut und Schleimhäute : Ödematös verdickt, eventuell auch stark hyperämisch

Kopf :

Das Gehirn ist gelegentlich stark ödematös. Es zeigen sich deutliche Impressionsfurchen an den Kleinhirntonsillen, auch Abflachung der Großhirnwindungen, der Hirnbrücke, der Medulla oblongata sowie an anderen Teilen des Gehirns. Die Hirnhäute sind häufig betroffen, verschiedentlich ödematös verdickt. In einigen Fällen sind Infiltrationen und Gehirnblutungen festzustellen.

Hals :

Gelegentlich tritt eine ödematöse Verdickung der Schleimhäute des Pharynx sowie der aryepiglottischen Falten auf.

Herz :

Koronarien : Es kann eine hyperergische Arteriitis auftreten, die durch fibrinoide Verquellung und Ödem der Wandschichten, ferner bei subakuten und chronischen Fällen durch knötchenförmige Proliferation der Adventitia charakterisiert ist²².

Die rechte Herzkammer dilatiert. Veränderungen im perivaskulären Bindegewebe des Myokards : Herdartige Zellinfiltration, die aus histiogenen Elementen bestehen. Das Bindegewebe ist verquollen. Diese Veränderungen zeigen sich vorwiegend in der Muskulatur der linken Kammer sowie subendo- oder subpericardial, während in der rechten Ventrikelwand eine diffuse lymphozytär-histiozytäre Entzündung mit interstitiellem Ödem und starker Faserdegeneration vorherrscht²². Auch die Herzklappen können angegriffen werden. Es entstehen an Mitral und Aortenklappen glasig-grauweisse Knötchen. Unter dem Mikroskop ist der Klappenapparat ödematös, mit herdförmigen Zellproliferationen durchsetzt, die am Klappenansatz besonders stark sind²², weiterhin treten subperikardiale Blutungen auf.

Lunge :

Die Lungengefäße sind hochgradig hyperämisch. Die Lunge ist ödematös, manchmal aufgebläht, vereinzelt atelektatisch. Aus der

Schnittfläche fließt eine schaumige Flüssigkeit, die verschiedentlich mit Erythrozyten, Leukozyten und eosinophilen Zellen vermischt ist. In einigen Fällen kommt es zu einem hochgradigen Spasmus der Bronchialmuskeln. Zusätzlich werden die Luminae der Bronchien durch die Bildung von zäher Flüssigkeit und durch Ödem der Bronchialschleimhaut verstopft. Seltener herrscht eine Kontraktion der Lungenarterien vor, die zu einer Lungenstauung führt, außerdem treten subpleurale Blutungen auf.

Bauch :

Die Bauchorgane sind hyperämisch. Manchmal besteht eine beträchtliche Hepatosplenomegalie.

Das Gefäßsystem :

Das Gefäßsystem steht beim anaphylaktischen Schock im Mittelpunkt des Geschehens.

Arterien : Infolge der Permeabilitätsstörungen der Gefäße werden Ödeme im adventitiellen Gewebe der Brustaorta sichtbar.

Venen : Die Pfortaderäste werden maximal gefüllt, verbunden mit einer Verquellung der Gefäßwände.

In den Arteriolen, Kapillaren und Venolen entstehen Entzündungen allergischer Art. Die Gefäßwand wird ödematös und durchlässig, es treten Plasma, Leukozyten, Erythrozyten und gelegentlich auch Plasmazellen auf.

Die Gefäße des Zentralnervensystems erleiden in vielen Fällen schwere Veränderungen beim anaphylaktischen Schock. Dabei werden die kleinen Gefäße stärker in Mitleidenschaft gezogen. Diese Beobachtung wurde bis jetzt nur an Tieren von Kyu., K. und Yamaguchi, I.²⁴ gemacht: Die Erythrozytenfüllung in den Kapillaren wird unregelmässig und schlecht, in der Kapillarwand entsteht eine Granulierung und eine spastische Veränderung, weiterhin treten in den Kapillaren stellenweise anämische Flecken auf. Die Arteriolen und Venolen verändern sich meist auf ähnliche Weise.

II. Die Todesursache beim anaphylaktischen Schock

1. Tierversuche

Keine Klarheit herrscht zur Zeit über die Lokalisation der anaphylaktischen Antigen-Antikörper-Reaktion. Offenbar bestehen

artspezifische Reaktionstypen mit charakteristischer Organmanifestation. Doerr⁴³ hält beim Meerschweinchen die Lunge für das Hauptschockorgan. Besredka⁴³ glaubt die Ursache im Zentralnervensystem, im Großhirn suchen zu müssen. Giertz¹⁶ bewies durch seine Experimente an Meerschweinchen, daß die Bronchien das Hauptschockorgan beim anaphylaktischen Schock sind.

Im folgenden sollen Ergebnisse einiger Tierversuche aufgezählt werden :

a) Hund, nach Hansen²²

Folgende Symptome sind beim Hund während des Schocks zu beobachten : Unruhe, Juckreiz, Erbrechen, spontane Harn- und Kotentleerung, Müdigkeit, Ataxie, Muskelschwäche, Hinfallen, Benommenheit, Koma, Dyspnoe, Blutdrucksenkung, starke Leberschwellung, Eintritt des Todes nach einer halben bis zu zwei Stunden nach der Erfolgsinjektion.

Die Obduktion zeigt eine starke *Kontraktion der Lebervenen*, die den Blutabfluß aus der Leber sperrt. Die Leber ist stark hyperämisch und geschwollen und kann bis zu 60 % der Körperblutmenge enthalten. Die Blutanschoppung im Organ beruht teilweise in der Abflußbehinderung, teilweise auf einer primären Schädigung des Kapillarendothels, die zu vermehrter Permeabilität und Ödemen in den perivaskulären Räumen führt.

Nach Hansen²² war in diesem Fall infolge eines Spasmus der Muskeln an den Lebervenen die Leber Hauptschockorgan.

b) Kaninchen, nach Hansen²²

Bald nach der Erfolgsinjektion tritt Tachypnoe auf. Das Tier bricht zusammen. Spontane Harn- und Kotentleerung, Krampf der Streckmuskeln, Blutdrucksenkung, flüchtige Hyperämie, dann Blutleere der Ohrmuscheln, Atemnot, Atemstillstand, Tod innerhalb weniger Minuten.

Bei der Sektion ist eine Dilatation des rechten Herzens festzustellen, deren Ursache eine Stauung im Lungenkreislauf, hervorgerufen durch *Kontraktion der arteriellen Lungengefäße* war. Die Lungen sind nicht gebläht, meist zusammengefallen.

Versagen des Herzens trat infolge der außergewöhnlichen Belastung durch die Pulmonalarteriensperre und die sich daraus ergebende hypoxämische Koronardurchblutung ein. Der Schock

wurde hier an den Lungenarterien lokalisiert, deren Spasmus zu einer Stauung im Lungenkreislauf und schließlich zu Herzversagen führen²².

c) Meerschweinchen, nach Hansen²²

Einige Minuten nach der Injektion Auftreten von Müdigkeit, Unruhe, Juckreiz, Nießen, Kot- und Urinabgang, Dyspnoe, Muskelschwäche, schwerste Atemnot, Eintritt des Todes nach drei bis zehn Minuten.

Bei der Sektion ergibt sich folgendes : Die Lunge ist stark gebläht. Die Schleimhaut der Bronchien und Alveolen ist ödematös verdickt. Durch Bildung eines zähschleimigen, mit eosinophilen Zellen durchsetzten Sekrets werden die Bronchioluminae teilweise verstopft. Hier sind die *Bronchien das Hauptschockorgan*²². Die Ursachen für den tödlichen Ausgang des Schocks sind eine ödematöse Verdickung der Bronchien und Alveolen sowie die Verstopfung der Bronchioluminae durch ein von den Bronchialschleimhäuten abgesondertes Sekret.

2. Ursache des Todes beim Menschen

Der anaphylaktische Schock beim Menschen ist nicht — wie bei Versuchstieren — durch ein spezifisches, dominantes Schockorgan determiniert. Hier kann der Schock durch die Veränderungen an verschiedenen Organen, jedoch nur solcher Organe, die mit «Schockgewebe» ausgestattet sind, ausgelöst werden. Das Krankheitsbild variierte daher von Fall zu Fall je nachdem, welches Organ schockauslösend war. Welches Organ die auslösende Ursache für den Schock ist, scheint sowohl vom Modus der Allergenstreuung²² abhängig zu sein als auch von der spezifischen intravitalen allergischen Situation.

Nach Schopper⁴³ dürfte der Beginn der Schockerscheinungen immer durch eine lokale Reaktion verursacht werden, die zunächst ohne Verbindung zum Nervensystem entsteht, später jedoch zu einer Beteiligung des autonomen Nervensystems führt.

Bereits seit langem ist bekannt, daß verschiedene Allergene zu anaphylaktischen Reaktionen führen. Ebenso wußte man von dem tödlichen Ausgang solcher Reaktionen. Da der anaphylaktische Schock beim Menschen meist nicht zum Tode führt, und deshalb die exakte Bestimmung des Hauptschockorgans in vielen Fällen nicht möglich ist, sind die wissenschaftlichen Publikationen über dieses Thema sehr gering.

Im folgenden sollen solche Fälle zitiert oder referiert werden, in denen der anaphylaktische Schock zum Tode führte. Es soll dabei speziell die Todesursache in diesen Fällen untersucht werden.

Fall 1, nach Heifer¹⁹

Ein 24-jähriger Mann wurde seit seinem 14. Lebensjahr wegen Asthmabronchiale vom Hausarzt behandelt. Anlässlich einer Infektion wurden ihm 1 Mill. E. Megacillin gelöst in 2 ccm Aqua-dest i.m. injiziert. Wenige Minuten nach der Injektion brach der Patient zusammen. Er wurde zyanotisch, Schaum trat vor den Mund, starke Atemnot. Trotz sofortiger Behandlung mit 0,1 mg Sympatol i.v. und 1,5 ccm Coramin i.v. starb der Patient nach wenigen Minuten.

Obduktion :

Keine Regelwidrigkeiten im Injektionskanal, Schleimansammlung in den Luftwegen, geringe Erweiterung der Bronchien, Lungenemphysem, Lungenstauung und Lungenödem. Schlafe Herzdilatation beiderseits. Frei durchgängige Koronarien, chronisch verschielende Tonsillitis.

Histologischer Befund :

Lungen : Chronisch subchronische Bronchitis mit eosinophiler Infiltration. Ödematöse Durchtränkung der verdickten Bronchialepithelmembranen und verdickten Alveolarsepten. Schleimfüllung der Bronchien, Hypertrophie der Bronchialschleimdrüsen, Metaplasien der Bronchialepithelien, Hypertrophie der Bronchialmuskulatur. Feinmittelmassiges chronisches Lungenemphysem neben akuter Überdehnung der Alveolen. Partielles Lungenödem. Akute Kapillar- und Lymphstauung.

Herz : Einzelne perivaskuläre rheumatische Granulome im Myokard.

Tonsillen: Chronisch verschielende Tonsillitis. Andere Organe zeigen keine Besonderheiten.

Epikrise : Nach Hansen²² handelt es sich hier um einen Allergiker, der zu hyperergischen Reaktionen neigte. Das Hauptschockorgan waren die *Bronchien*. Die zusätzliche Verengung der Bronchiallumenae durch das Ödem führte in Form eines schweren Asthmaanfalls zum Tode.

Fall 2, nach Schopper⁴³

Ein 14-jähriges Mädchen wurde vor acht Monaten wegen Gonorrhoe mit Penicillin behandelt. Jetzt wurde erneut Penicillin injiziert (400 000 E. Penicillin G i.m.)

Einen Tag danach bekam die Patientin Glieder- und Rückenschmerzen. In der darauffolgenden Nacht traten Durchfall, Erbrechen und quälender Durst auf. Am zweiten Tag nach der Injektion wurden die Extremitäten kühl, steif und schmerzempfindlich. Zunehmende Zyanose der Haut und Lippen. Die Patientin wurde in schweren Kreislaufkollaps (keine Kreislaufdaten) im Krankenhaus aufgenommen und starb zwei Stunden nach der Einweisung.

Obduktionsbefund :

Situs der Brust- und Bauchorgane O.B. subpleurale und subendocardiale punktförmige Blutungen.

Leber : Auf der Schnittfläche unregelmässige Blutverteilung.

Gehirn : 1 200 g Gewicht. Regelrechte Anordnung der grauen und weißen Substanz.

Mikroskopischer Befund :

Lungen : Die Gefäße sind hochgradig hyperämisch, die interlobularen Septen sind erheblich verbreitet. In den Alveolen wenige Erythrozyten und Ödemflüssigkeit.

Herzmuskulatur : Kapillare Blutüberfüllung.

Pathologisch-anatomische Diagnose :

Schlaffe Dilatation des rechten Herzens. Hyperämie und Ödem der Lungen mit subpleuralen Blutungen. Schwellung bzw. festes Ödem des Gehirns.

Epikrise : Nach Schopper⁴¹ war hier das Gehirn mit großer Wahrscheinlichkeit Hauptschockorgan (Ödem und Schwellung), wobei sekundär durch eine Schädigung des Kreislaufzentrums ein Kreislaufkollaps auftrat, der zum Tode führte.

Fall 3, nach Schopper⁴³

Ein 45-jähriger Mann mit Neigung zu allergischen Erkrankungen. Wegen Verminderung seiner Leistungsfähigkeit erhielt er eine Ampulle eines tierischen Hodenzellpräparats. Einige Stunden später

Müdigkeit, Schüttelfrost, hohes Fieber. Am nächsten Morgen Durchfall, Kreislaufkollaps trotz Behandlung mit 0,5 mg Suprarenin 1 : 1000 s.c. Bei Krankenhausaufnahme Bewußtlosigkeit, Unruhe, Fieber um 40° C, Anurie, Blutdrucksenkung auf 60/40 mm Hg, Dyspnoe, Zyanose und Tachykardie auf 120/Min. Anlegen einer Nor-Adrenalin-Tropfinfusion (4 mg/L). Der Blutdruck stieg auf 100/80 mm Hg, die Pulsfrequenz auf 135/Min. 33 Stunden nach der Injektion Eintritt des Todes.

Obduktionsbefund :

Ödematöse Schwellung der Haut und Schleimhäute. Die Intima der Herzkranzarterien ist geringgradig ödematös verdickt. Subpleurale Blutungen. Von der Lungenschnittfläche fließt reichlich helle, wässrigschaumige Flüssigkeit ab. Die Rachen- und die Trachealschleimhaut, die aryepiglottischen Falten, die Schleimhaut des Oesophagus, des Magens und des Dünn- und Dickdarms sowie die der Pancreas sind ödematös verdickt. Das Gehirn wiegt 1700 g. Großhirnwindungen, Hirnbrücke und Medulla oblongata sind abgeflacht. An den Kleinhirntonsillen sind deutliche Impressionsfurchen sichtbar.

Epikrise : In diesem Fall ist das Gehirn vermutlich auch das Schockorgan (Ödem, Abflachung der Grosshirnwindungen, Hirnbrücke und Medulla oblongata). Ein zentral bedingtes Kreislaufversagen ist wahrscheinlich anzunehmen, der Tod könnte allerdings auch durch Erstickung eingetreten sein (Ödem der Lunge, Tracheobronchial- sowie Pharyngealschleimhaut).

Fall 4, nach Schopper⁴³

Ein 27-jähriger Mann wurde vor einiger Zeit mit Penicillin behandelt. Jetzt Krankenhausaufnahme wegen einer Hepatitis. Anläßlich einer Angina wurde der Patient am neunten Tag nach der Krankenhausaufnahme mit 600 000 E Omnacillin i : m behandelt. Die Körpertemperatur stieg auf 39° C und das Blutbild zeigte eine leichte Eosionophilie von 7 %. Die Penicillintherapie wurde eingestellt. Am dritten Tag nach der Injektion bekam der Patient einen Ausschlag am ganzen Körper und Ödeme im Gesicht. Im Verlauf der dritten Krankheitswoche kam es zu einer generalisierten Vergrößerung der Lymphknoten. Die Eosinophilie stieg weiter bis zu 23 %. In der vierten Woche zeigte sich eine schwere Peri- und Myokarditis, verbunden mit einer Hyperkaliämie und einer Hypo-natriämie. Der Tod trat unter den Anzeichen von Herzversagen ein.

Obwohl bisher außschließlich akute Fälle behandelt wurden, soll der soeben angeführte chronische Fall deshalb Erwähnung finden, da er vom pathologisch-anatomischen Standpunkt im Hinblick auf die Frage nach der Todesursache interessant ist.

Pathologisch-anatomische Diagnose :

Generalisierte, desquamative Erythrodermie der Haut. Proliferative, allergische Entzündung der inneren Organe. Reaktive Retikulo- und Monozytose der gesamten Lymphknoten. Ödematöse Schwellung des Darmkanals und der Gallenblase. Hyperämie der inneren Organe. Subendocardiale und subpleurale Blutungen. Schlaaffe Dilatation des Herzens.

Epikrise : In diesem Fall war das Herz Hauptschockorgan⁴³, wobei die allergische Peri- und Myokarditis, verbunden mit einer Dilatation des Herzens zum Herzversagen und damit zum Tode führte.

Bell⁴³ berichtete von einem tödlichen anaphylaktischen Fall infolge eines hochgradigen Lungenödems und eines Ödems der aryepiglottischen Falten.

Michaud u. Crausaz⁴³ beobachteten einen tödlichen anaphylaktischen Schock nach einer Penicillininjektion, in dem die glatten Muskeln der Bronchien Hauptschockorgan waren.

Liedegott⁴¹ beobachtete vier Fälle, die alle infolge von Hirnödem und Diapedesisblutungen im Gehirn mit Nekrosen der Hirnsubstanz letal ausgingen.

Fall 5, nach Wenger⁴⁸

Der Patient ist 51 Jahre alt, mit Bronchialasthma. Krankenhausaufnahme wegen einer Vergrößerung der Leber. Ein Sulfobromophthalein-Natriumtest (5 mg/kg Körpergewicht i.v.) wurde vorgenommen. Sofort nach der Injektion bekam der Patient einen schlechten Geschmack im Mund, Kopfschmerzen und Hitzegefühl im ganzen Körper. Einige Minuten später Zyanose, Bronchospasmen, Stridor, Bewußtlosigkeit und Krämpfe. Sofortige Behandlung mit 0,5 mg Epinephrin 1 : 1000 i.v. und Sauerstoffbeatmung. Die Behandlung blieb erfolglos und der Patient starb unter den Anzeichen von Herzversagen.

Obduktionsbefund :

Ödem des Pharynx, der aryepiglottischen Falten und der Trachea.

Die Lungen waren hyperämisch und stark aufgebläht. Multiple subpleurale punktförmige Blutungen. Auf der Schnittfläche der Lungen Hyperämie und Emphysem. Die Luftwege waren mit Schleim gefüllt.

Mikroskopischer Befund :

Die Lunge war teils atelektatisch und teils dilatiert. Diffuse Infiltration der Lungen : Lymphozyten, Histiozyten, Plasmazellen und eosinophile Granulozyten.

Herz : Gewicht 350 g. Dilatation des rechten Ventrikels, Subendocardiale, punktförmige Blutungen.

Leber : Gewicht 1690 g. Lymphozytäre Infiltration, Starke Hyperämie der Gefäße.

Gehirn : Ödeme und Hyperämie der Gefäße, Druckzeichen im Cerebellum.

Epikrise : Für die Deutung der Todesursache in diesem Fall sind folgende Erklärungen möglich : Entweder war das Gehirn (Ödem) Hauptschockorgan, ein zentralbedingtes Kreislaufversagen führte zum Herzstillstand und damit zum Tod, oder waren die Bronchien Hauptschockorgan (Ödem und Spasmus), der Tod trat durch Erstickung ein. Schließlich könnte die Lunge in Frage kommen. Die Sperre im Lungenkreislauf würde in diesem Fall eine erhebliche Dilatation des rechten Ventrikels verursacht haben und letztlich zum Herzstillstand geführt haben.

Fall 6, nach Bergmann⁸

Ein 53-jähriger Mann mit hochgradiger Leberzirrhose und portaler Hypertension.

Eine Plasmainfusion wurde zur Aufbesserung des Dysproteinämie vorgenommen. 45 Minuten nach Beginn der Infusion, nachdem 150 ml zugeführt waren, kam es zu Juckreiz, Kältegefühl, Brechreiz, Stuhldrang und wässrigen Diarrhoen. Die Infusion wurde sofort abgesetzt und eine Schocktherapie mit 50 mg Cortison i.v. und Antihistaminika durchgeführt. Im Vordergrund des Krankheitsbildes standen Schmerzen in der Herzgegend, Todesangst und Atemnot. Das Gesicht war ödematös verdickt. Der Blutdruck sank von 150/65 auf 80/40 mm Hg. Weitere Symptome waren : Tachykardie, Akrozyanose, Blutungen in der Mundhöhle, Schaum vor dem Mund, Fieber bis 40° C. Sieben Stunden nach Beginn der Infusion Eintritt des Todes.

Pathologisch-anatomischer Befund :

Kleinknotige, atrophische Leberzirrhose, Anzeichen von Pfortaderstauung durch 11 Liter Aszites im Bauchraum. Starkes Gehirn-ödem und Hirnhautödeme. Ausgeprägtes Lungenödem.

Histologischer Befund :

Herz : Quellungsvorgänge, vakuolige Degeneration und teilweise scholliger Zerfall von Herzmuskelfasern. Auflockerung des Interstitiums mit Einlagerung einer leicht eosinophilen Flüssigkeit zwischen den Faserstrukturen und Ödem der Gefäßwände. Das interstitielle Mesenchym zeigt eine deutliche Aktivierung mit Schwellung der Kerne des Bindegewebes und Mobilisation von Histiozyten.

Lunge : Blutstauung und ausgedehntes Ödem. Die Todesursache war hier eine allergische Myokarditis⁸, die zum Herzversagen führte. Das Hauptschockorgan war das Herz.

Eine Zusammenfassung der sechs oben beschriebenen Fälle wird in den folgenden Tabellen ersichtlich :

Fall	Autor	Pat. Alter	Geschl.	Präparat	Früher Gabe dieses Präp.	Symptome	Behandlung	Zeit bis z. Tod	Path.-anat.-Befund
1.	Heifer, U.	24 J.	M.	1 Mill Megacillin i.m.	ja	Zusammen- bruch Zyanose Schaum vor dem Mund, Atemnot	Sympatol Coramin Urbason	We- nige Min.	Lungenstauung, Lungenödem Lungenemphysem. Schlaffe Dilatation des Herzens beiderseits. Schleimansammlung in den Luftwegen. Schockorgan = die Lunge (Bronchien) Todesursache = Erstickten in Form eines schweren Asthma-anfalles.
2.	Schop- per, W.	14 J.	F.	400 000 E Penicillin G. i.m.	ja	Glieder- und Rücken- schmerzen, Durchfall, Erbrechen, Durst. Extrimitäten kühl, steif, schmerzen- pfindlich. Zyanose	?	2 Tage	Subpleurale u. subendo- cardiale Blutungen. Gehirn = 1200 g. (Gehirnödem) Lungengefäße sind stark hyperämisch, Lungenödem, schlaffe Dilatation des rechten Herzens. Schockorgan = Gehirn Todesursache = Kreislaufkollaps

Fall	Autor	Pat. Alter	Geschl.	Präparat	Früher Gabe dieses Präp.	Symptome	Behandlung	Zeit bis z. Tod	Path.-anat.-Befund
3.	Schop- per, W.	45 J.	M.	1 Amp. tierischer Hodenzellen	nein	Müdigkeit, Schüttelfrost, hohes Fieber (40° C), Durchfall, Kollaps, Bewußtlo- sigkeit, Unruhe, Anurie. R.R. = 60/40 mm Hg Tachykardie = 130/Min. Dyspnoe, Zyanose	0,5 mg Suprarc- nin s.c. Nor-adre- nalin- Infusion	33 St.	Ödematöse Verdickung der Intima der Herzkranzarte- rien. Subpleurale Blutun- gen, schaumige Flüssigkeit aus der Lungenschnittfläche. Die Schleimhäute des Ra- chens, der Trachea sowie der arvepiglottischen Falten sind ödematös verdickt. Gehirn = 1700 g. (Hirnödem) Hirndruck-Zeichen. Impressionssturchen am Gehirn Schockorgan = 1) Gehirn 2) Lunge + Schleimhäute der Lufwege Todesursache = 1) Kreislauf- versagen 2) Erstickung

Fall	Autor	Pat. Alter	Geschl.	Präparat	Früher Gabe dieses Präp.	Symptome	Behandlung	Zeit bis zu Tod	Path.-anat.-Befund
4.	Schopper, W.	27 J.	M.	6000 000 E Omnacilin i.m.	ja	Fieber (39° C), 1) Eosinophilie = 7% Ausschlag am Körper, Gesichtssödem, generalisierte Lymphknotenvergrößerung 2) Eosinophilie = 23% Peri- u. Myokarditis. Hyperkalämie, Hypopatriämie	?	4 Wochen	Subendocardiale u. subpleurale Blutungen. Schlafte Dilatation des Herzens. Allergische Entzündung der inneren Organe. Peri- und Myocarditis Monocytose der Lymphknoten Schockorgan = Herz Todesursache = Herzversagen
5.	Wenger, W.	51 J.	M.	5 mg/kg Sulfobromophthalein Nat i.v.	nein	Schlechten Geschmack, Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Zyanose, Bronchospasmus, Stridor, Bewußtlosigkeit, Krämpfe.	0,5 mg Epinephrin i.v. 0 ₂ -Maske	eini- ge Min.	Ödem der Pharynx, der Trachea u. aryepiglottischen Falten. Subpleurale u. subcardiale Blutungen. Schleim in den Luftwegen. Infiltration der Lunge. Herz = 350 g Dilatation des rechten Herzens. Hirnödem Schockorgan = Gehirn, Lunge Todesursache = Kreislaufversagen Erstickung

Fall	Autor	Pat. Alter	Geschl.	Präparat	Früher Gabe dieses Präp.	Symptome	Behand- lung	Zeit bis 2. Tod	Path.-anat.-Befund
6.	Berg- mann, M.	53 J.	M.	Plasma- infusion i.v.	nein	Juckreiz, Kälte- gefühl, Brechreiz, Stuhldrang, Diar- rhoe, Schmerzen in der Herz- gegend, Todes- angst, Atemnot, Gesichtsödem R.R. = 150/65-80 mm Hg Tachykardie Akrozyanose Schaum vor dem Mund Fieber = 40.4° C	Glucocorticoide, Antihistaminica	7 St.	Herz = Quellungsvorgänge vakuolige Degeneration u. scholliger Zerfall von Herzmuskelfasern. Infiltra- tion u. Ödem der Gefäßwände Lunge = Ödem + Stauung Schockorgan = Herz Todesursache = Herzversagen (allergische Myokarditis)

DISKUSSION

Die soeben aufgeführten Fälle zeigen, dass schockbedingte Veränderungen an bestimmten lebenswichtigen Organen für den tödlichen Verlauf des anaphylaktischen Schocks verantwortlich sind. Dabei ist als besonderes Merkmal hervorzuheben, daß das Hauptschockorgan beim Menschen in vielen Fällen nicht identisch ist.

Das Auftreten spezifischer Veränderungen läßt bei einem Teil der letal verlaufenden Fälle die Vermutung zu, daß das Herz infolge einer Insuffizienz zum Stillstand kommt. Welche Veränderungen in diesen Fällen eine *Insuffizienz des Herzens* bedingt haben könnten, die zum Herzversagen führten, soll im folgenden dargestellt werden.

Durch die Antigen-Antikörper-Reaktion beim anaphylaktischen Schock werden die kleinen Gefäße am stärksten betroffen. Durch Störung der Gefäßpermeabilität bilden sich Ödeme in den perivaskulären Räumen. Gleichzeitig bewirkt die Antigen-Antikörper-Reaktion eine allergische Entzündung, die sich von der bakteriellen dadurch unterscheidet, daß sie hyperergischer und akuter verläuft. Der Flüssigkeitsverlust der Gefäße führt zu Verminderung des Blutvolumens und schließlich zur Bluteindickung. Der Blutdruck fällt stark ab, der Blutstrom wird langsamer. Um das kleinere Schlagvolumen und das Minutenvolumen zu erhalten, wird die Herzfrequenz gesteigert. Das arterielle Blut leidet beim anaphylaktischen Schock an Hypoxämie. Diese wirkt sich besonders deshalb ungünstig aus, weil durch die Quellung der Intima der Herzkranzgefäße (aufgrund der allergischen Entzündung) der Querschnitt der Koronararterien kleiner geworden ist und daher bei Beanspruchung des Herzens die Sauerstoffversorgung zusätzlich beeinträchtigt wird.

Aufgrund der allergischen Prozesse in den Lungengefäßen kann es zu Ödembildung der Gefäßwand, zur Thrombenbildung in den Gefäßen selbst oder zu Spasmen der glatten Gefäßmuskulatur, evtl.

zu einer Kombination dieser Veränderungen kommen. Diese wiederum führen zu einer Zirkulationsstörung im kleinen Kreislauf (Lungenstauung). Der rechte Herzventrikel dilatiert. Durch erhöhte Belastung, Sauerstoffmangel und Lungenstauung (die zu Rechtsdilatation führt) wird eine Schädigung des Herzmuskels hervorgerufen. Es kommt zum Herzstillstand.

In *anderen Fällen* wird das Herz unmittelbar von der allergischen Entzündung betroffen. Es entsteht eine *allergische Myokarditis*, die in schweren Fällen nach Stunden zum Tode führen kann. Die klinischen Symptome sind : Schmerzen und Beklemmungsgefühl in der Herzgegend, Tachykardie und Dilatation des Herzens.

In einer *anderen Gruppe* von Fällen scheinen die durch die allergische Entzündung hervorgerufenen Veränderungen der *Gehirngefäße* den tödlichen Verlauf des anaphylaktischen Schocks verursachen zu können. In diesen Fällen führt die Ödembildung und Schwellung des Gehirns zu einer Kompression der Gehirnsubstanz und zu Hirndruckerscheinungen. Wird dabei das Kreislaufzentrum betroffen, so kommt es zu einem zentral ausgelösten Kreislaufkollaps, der in schweren Fällen zum Tode führt. Wird das Atemzentrum betroffen, stirbt der Patient an Atemstillstand.

In wieder *anderen Fällen* ruft die Permeabilitätsstörung der Gefäße in den Tracheobronchialschleimhäuten, den Schleimhäuten des Pharynx sowie in den aryepiglottischen Falten Ödeme hervor, die zur Verengung, evtl. zum Verschuß der Luftröhre führen. Hier stirbt der Patient an *Erstickung infolge Glottisödem*.

Schließlich kann auch die Wirkung des Histamin und anderer bei allergischen Reaktionen freiwerdender Stoffe einen starken *Bronchospasmus* verursachen, ähnlich dem, der bei Meerschweinchen beobachtet wurde. Die Folgeerscheinungen sind Verengung der kleinen Luftwege und ungenügende Sauerstoffzufuhr zu den Lungen. Der Patient stirbt auch in diesem Fall an *Erstickung*.

III. Therapievorschläge zur Behandlung des akuten anaphylaktischen Schocks

Die Therapie zerfällt in eine kausale und in eine symptomatische Behandlung. Da die Veränderungen beim anaphylaktischen Schock anscheinend vorwiegend durch Histamin verursacht werden, müssen in der kausalen Therapie Histaminantagonisten sowie Kreislaufmittel, die eine antagonistische Wirkung zu Histamin besitzen verordnet werden.

1. Adrenalin

Adrenalin in physiologischen Dosen bewirkt eine Vasokonstriktion der peripheren Gefäße, eine Vasodilatation der Herzkranzgefäße und eine Erschlaffung der Bronchialmuskulatur. Es wird in Dosen von 0,2 bis 1,0 mg als Suprarenin 1 : 1000 s.c. verabfolgt, in schweren Fällen 0,5 mg intracardial.

Identisch mit dem Suprarenin ist das Epinephrin (Amerika, 0,5 bis 1,0 mg i.v., i.m. oder s.c.) und das Neosynephrine (Frankreich, 0,5 bis 1,0 mg i.v., i.m. oder s.c.). Mit Neosynephrine erreichten die Franzosen sehr gute Erfolge bei der Therapie des anaphylaktischen Schocks. In den meisten Fällen wurde das Mittel in Dosen von 1,0 mg i.v. gespritzt, wobei innerhalb einiger Minuten eine Besserung erzielt wurde.

2. Glucocorticoide

Die Glucocorticoide werden außer wegen ihrer antiphlogistischen Wirkung auch in der Absicht verabfolgt, die Neubildung von Histamin zu verhindern.

Es können folgende Mittel verordnet werden :

- a) Cortison in Dosen von 50-100 mg i.v. oder i.m.
- b) Hydrocortison in Dosen von mindestens 25-50 mg i.v. oder i.m. und ähnliche Präparate.

Diese Therapie hat sich in vielen Fällen bewährt und gehört heute zur modernen Behandlung des anaphylaktischen Schocks.

3. Antihistaminika

Am besten erfolgt die Anwendung dieser Mittel durch Tabletten per os, mitunter auch i.m. im akuten Fall aber i.v.

- a) Atosil
 - b) Luvistin
 - c) Phenergan
- und ähnliche Präparate.

Mit Antihistaminika werden aber nicht die Erfolge erzielt, die man anfangs erwartete. Es ist daher fraglich, ob die Verordnung zur Behandlung akuter Fälle sinnvoll ist.

Zur symptomatischen Behandlung des akuten anaphylaktischen Schocks wurden folgende Mittel erprobt :

1. Gegen Atemnot

- a) Sauerstoffbeatmung durch Maske (95 % O_2 und 5 % CO_2). Bei Sauerstoffmangel ist diese Therapie sehr sinnvoll.
- b) Zentral-Analeptika wie z.B. Coramin und Cardiazol.
- c) Atemzentrum stimulierende Mittel wie z.B. Lobelin.

Die Wirkung solcher Substanzen (b) u.c.) bei Lungenödem und bei zentralbedingten Atemstörungen ist fraglich.

2. Zur Behebung der Permeabilitätsstörungen

- a) Calcium in Dosen von 1,0 g in 10 ccm i.v. (langsam injizieren). Die Calciumpräparate wirken entzündungshemmend und « gefäßabdichtend » und spielen daher bei der Behandlung des anaphylaktischen Schocks eine bedeutende Rolle.

3. Zur Gewebsentwässerung

- a) 40%ige Glucose-Lösung als Tropfinfusion.
- b) 10%ige Macrodex Tropfinfusion.

Diese Therapie ist besonders indiziert bei Gehirn- und Lungenödem.

4. Gegen Hauterscheinungen

- a) Antihistaminika
- b) Glucocorticoide

5. Bei Vagoneurose

- a) Vagolytica z.B. Atropin (0,5 mg s.c.)

6. Bei Anzeichen von Herzinsuffizienz

1/8 bis 1/4 mg Strophanthin i.v.

7. Zur Unterstützung des Kreislaufs

Sympatol, Effortil und ähnliche Mittel.

Es bleibt hier noch zu erwähnen, daß bei Verdacht auf Überempfindlichkeitsreaktionen das zu verabreichende Mittel in sehr kleinen

Dosen verabfolgt werden kann (Desensibilisierung), um die Entstehung des erwarteten akuten anaphylaktischen Schocks zu verhindern. Man injiziert das betreffende Mittel in minimalen Dosen, auf mehrere Zeitintervalle verteilt und beobachtet die Reaktion des Individuums gegenüber dem Mittel. In den meisten Fällen kommt es nach der ersten Injektion zu einer leichten, lokalen Reaktion an der Injektionsstelle, ohne ernste Schäden zu hinterlassen. Dabei wird angestrebt, das im Körper vorhandene spezifische Antikörper teilweise zu zerstören und nach mehreren solchen Injektionen der Allergie völlig aufzuheben.

C. ZUSAMMENFASSUNG

Der anaphylaktische Schock kann als eine akute Erscheinungsform allergischer Reaktionen aufgefaßt werden. In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch unternommen, an Hand der näheren Betrachtung der besonderen Voraussetzungen für die Auslösung des Schocks, der klinischen Symptome und der pathologisch-anatomischen Untersuchungsergebnisse einiger letal verlaufender Fälle vor allem die Ursachen für den tödlichen Ausgang des anaphylaktischen Schocks beim Menschen zu untersuchen.

Soweit die Vielfalt und Variabilität der Symptomatik und die oft vorhandene Diskrepanz zwischen klinisch beobachteten Funktionsstörungen und pathologisch-anatomischen Befunden ein Urteil zulassen, scheinen beim Menschen artspezifische Reaktionen wie bei bestimmten Tierspezies nicht vorzuliegen. Immerhin scheinen sich drei Reaktionstypen abgrenzen zu lassen :

- a) Cerebral
- b) Primär oder sekundär cardial
- c) Respiratorisch

Die speziell zu dieser Frage vorliegenden wissenschaftlichen Ergebnisse sind noch gering. Erst die fortlaufende Sammlung pathologisch-anatomischer, insbesondere histologischer, und pathologisch-physiologischer Daten wird es ermöglichen unser Wissen zu vervollständigen.

D. LITERATUR

1. *Adam, W.*

« Penicillin-Allergie » und die Überspannung der ärztlichen
Sorgfaltspflicht
Med. Welt 31, 1547-52 (1961)

2. *Adamson, C.A. and Ringetz, N.*

The Lymph-Node Response to Various Antigens Acta Path.
Microbiol. Scandinavica.
82-86, 10-60 (1950)

3. *Antaloczy, Z. u. Bretan, M.*

Übersichten über die Entwicklung allergischer Gefäßerkran-
kungen
Allergie u. Asthma. 2, 329-335 (1956)

4. *Black-Schaffer, Brockmann, J.W. and Coonrod, D.D.*

Production of the Schwartzman Phenomenon by a Single Injec-
tion Technique
J. Exper. Med. 91, 539 (1950)

5. *Block, H.E.*

in Hansen, K.
Allergische Erkrankungen des Herzens und des Gefäßsystems
Aufl. 3, 532-607 (1957)
Georg-Thieme-Verlag Stuttgart

6. *Bock, H.E.*
Allergische Gefäßerkrankungen
Dtsch. Med. J. 9, 6, 286 (1958)
7. *Buff, B.H.*
Fatal Anaphylactic Shock
J. Amer. Med. Ass. 174, 1200-1 (1960)
8. *Bergmann, M.*
Plasmaprothrombin anaphylaktischer Schock mit Myokarditis
Allergie-Asthma 7, 230-34 (1961)
9. *Bell, R.C.*
Anaphylactic Shock Due to Oral Penicillin
Lancet 2, 439 (1956)
10. *Cerletti, A., Stürmer, E. u. Konzett, H.*
Bradykinin-Strukturaufklärung, Synthese, physiologisch-pharmakologische Grundlagen
Dtsch. Med. Wschr. 86, 678 (1961)
11. *Elliott, J.P. jr. and Vidrine, R.*
An Anaphylactic Reaction to Sodium Dehydrocholate (Decholin)
Ann. Intern. Med. 53, 1228-32 (1960)
12. *Editorial*
Penicillin Hypersensitivity
Lancet. 2, 929 (1957)
13. *Fasel, A.*
Todesfall nach intramuskulärer Penicillin-Injektion
Wien. Med. Wschr. 112, 65-67 (1962)
14. *Gersmeyer, E.F. u. Spitzbarth, H.*
Über Kreislaufwirkungen von synthetischem Bradykinin beim Menschen und beim wachen Hund
Klin. Wschr. 23, 1227-33 (1961)

15. *Giannelli, S. jr. and Mahajan, D.R.*
Anaphylactic-Like Reactions
Arch. Surg. 82, 713-8 (1961)

16. *Giertz, H., Hahn, F. u. Opferkuch, W.*
Vergleichende Untersuchungen über den anaphylaktischen Schock und den Anaphylatoxinschock an der isolierten Meer-schweinchenlunge
Naunyn-Schmiedeberg Arch. Exp. Path. 242, 42-64 (1961)

17. *Guthe, T., Idsoe, O. and Willcox, R.R.*
Untoward Penicillin Reactions
Bull. world Health Org. 19, 427 (1958)

18. *Goddard, J.W.*
Vascular Changes in the Arthus Phenomenon
Arch. Path. 66, 384 (1958)

19. *Heifer, U.*
Schocktodesfälle infolge Allergenwirkung und anaphylaktische Reaktionen bei Antibiotica-Behandlung
Med. Welt 23, 1245-8 (1961)

20. *Halpern, B.N.*
Choc anaphylactique sévère a la suite de l'administration rectale de Penicillin
Sem. Ther. 37, 220 (1961)

21. *Hanauer, L. and Batson, J.M.*
Anaphylactic Shock Following Insulin Injection
Diabetes. 10, 105-9 (1961)

22. *Hansen, K.*
Allergie
3. Aufl. s. S. 110, 112, 119-134, 199-239, 336, 342-353, 355-388, 388-412, 422-437, 522-582, 729, 1068-73, 1088-95
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1957)

23. *Idsoe, I. and Ping-Nan Wang*
 Penicillin-Sensitivity Reactions in Taiwan
 Bull. World Health Org. 18, 323-44 (1958)

24. *Kyu, K., Yamaguchi, I. and Kogame, M.*
 The Experimental Study of Shock with Special Reference to the
 Change of Blood Circulation in the C.N.S. by a Special Tech-
 nique of Capillary Expression
 Yokohama Med. Bull. 3, 400-414 (1952)

25. *Krause, E.*
 Anaphylaktischer Schock auf Gabe von Fermo-Tetanus-Antitoxin
 als Verträglichkeitstest
 Mschr. Unfallheilk. 63, 352-4 (1960)

26. *Klynsma, G.K. u. Quarles van Ufford, W.J.*
 Betrachtung über das E.E.G. bei allergischen Kranken
 Allergie u. Asthma 8, 303-8 (1962)

27. *Levine, S. and Gruenewald, R.*
 Allergic Encephalomyelitis Induced by Pulmonary Aspiration
 During Feeding with Brain Tissue in Freund's Adjuvant
 Journal of Path. and Bacteriol. 80, 438-40 (1960)

28. *Lapière, D.M.*
 Action de l'histamine et de la 5-hydroxytryptamine en injections
 locales répétées, sur la composition du tissu conjonctif néoformé
 du rat.
 C. R. Soc. Biol. 7, 1610-2 (1961)

29. *Lange, A.*
 Leitfaden der medizinischen Mikrobiologie
 23, 54 (1962)
 Köln-Mühlheim

30. *Mallin, S.R. and Gambescia, J.M.*
 A Fatal Reaction to Sulfobromophthalein
 J. Amer. Med. Ass. 174, 1858-60 (1960)

31. *Maganzini, H.C.*
Anaphylactic Reaction to Penicillin V and G Administered Orally
New England J. Med. 256, 52 (1957)
32. *Moore, M.J. and Leavitt, D.*
Fatal Hypersensitivity Reaction to Antituberculosis Medication
Southern Med. J. 54, 202-6 (1961)
33. *Levine, M.I., Perri, J. and Anthony, J.J.*
A Fatal Anaphylactic-Reaction to Oral Penicillin
J. Allergy 31, 487-490 (1960)
34. *Miescher, G.*
« Über vasculäre Allergide »
in Migräne u. vasculäre Allergide, Seiten 32-42 von Coombs, R.R.A. u. Harley, D.
Benno-Schwabe & Co-Verlag, Basel
35. *Miescher, G.*
Allergische Erkrankungen der großen Gefäße in Migräne u. vasculäre Allergide, Seiten 42-51 von Coombs R.R.A. u. Harley, D.
Benno-Schwabe & Co-Verlag, Basel (1958)
36. *Murphy, E.S. and Mireles, M.*
Shock, Liver Necrosis and Death after Penicillin Injection
Arch. Path. 73, 355-62 (1962)
37. *Mojovic, M.*
Variations of Na⁺ and K⁺ in the Whole Blood, Blood Plasma and Erythrocytes in Sensitized Guinea-Pigs and in Anaphylactic Shock
Acta Allergologica 17, 430-441 (1962)
38. *Mande, R. et Herrault, A.*
Une entité clinique majeure en pédiatrie: l'allergie respiratoire aux poussières de maison
Annales de Pédiatrie. 34me année No 29, 335-44 (1958)

39. *Mc. Ewen, C.*
Emergency Aspects of Corticosteroid Therapy
M. Clin. North. America. 41, 735 (1957)
40. *Nielsen, C.B.*
History and Present Status of Tissue Anaphylaxis
Stanford Med. Bull. 19, 120-41 (1961)
41. *Pollak, O.J. and Forrest, J.A. jr.*
Triggering Fatal Sanarelli-Schwartzman Reaction
Delaware Med. J. 33, 133-8 (1961)
42. *Saslow, M.S.*
Case Registry for Rheumatic Fever and Glomerulonephritis
J. Amer. Med. Ass. 165, 1129 (1957)
43. *Schopper, W. u. Kössling, F.K.*
Anaphylaktischer Schock und hyperergische Allergie nach
Penicillin, Omnacillin und Trockenzellinjektion
Med. Welt. 44, 2308-14 (1960)
44. *Sheldon, J.M. and Mathews, K.P.*
Urticaria Present Concepts in Etiology and Management
N. Y. State J. Med. 56, 505-509 (1956)
45. *Schmengler, F.E.*
Die Bedeutung des Allergieprinzips in der inneren Medizin
Dtsch. Med. J. 7, 235-41 (1956)
46. *Trautschold, I. und Rüdell, G.*
Übersichten : Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Plasma-
kinine
Klin. Wschr. 7, 297-307 (1963)
47. *Thane Cody, D., Code, D.F. and Kennedy, J.C.*
Studies on the Mechanism of Anaphylaxis in the Rat
J. Allergy. 34, 26-34 (1963)

48. *Wenger, N.*

Fatal Reaction to Sulfobromophthalein Sodium
J. Amer. Med. Ass. 175, 506-8 (1961)

49. *White, H.R. jr.*

Drug-induced Anaphylactic Reactions in Clinical Medicine
Bull. Sch. Med. Univ. Maryland. 45, 55-66 (1960)

50. *Welsch, G.*

Life Threatening Anaphylactic Shock after Injection of Bili-
grafin Forte and its Therapy
Radiol. Diagn. 2, 345-50 (1961)

51. *Wyngaarden, J.B. and Seevers, H.H.*

The Toxic Effects of Antihistaminic Drugs
J. Amer Med. Ass. 145, 277 (1951)

LEBENS LAUF

Am 21. Mai 1936 wurde ich, Edgar N. Kerbage, in Baalbeck (Libanon) geboren. Meine Eltern : Dr. med. Nicolas Kerbage und Marie Kerbage, geb. Attiyeh.

Meine Grundschulausbildung erhielt ich an der Französischen Jesuiten-Universität (1940 - 1941 Vorbereitungszeit, 1941 - 1945 Grundausbildung). Dann Wechsel zur British-Lebanese-Mission. Nach dem Abitur an der British-Lebanese-Mission (1953) Besuch des Aleppo-College in Syrien für ein Jahr. Anschliessend drei Jahre Studium an der amerikanischen Universität in Beirut (Major Biology), zwei Semester Medizin in Wien. 1958 Immatrikulation an der Medizinischen Fakultät der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz. Dort Physikum im Jahre 1959, Staatsexamen im Februar 1963.

Alle klinischen Semester wurden in Mainz absolviert.

